

Chlamydiové infekce respiračního traktu – diagnostický přístup

Chlamydia respiratory tract infections - diagnostic approach

Hana Zákoucká

Souhrn • Summary

Onemocnění dýchacích cest může způsobit jakýkoliv lidský patogen z čeledi *Chlamydiaceae*. *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* byla poprvé popsána jako původce akutního respiračního onemocnění v polovině 80tých let minulého století. V posledních desetiletích je uváděna v souvislosti s některými chronickými onemocněními včetně aterosklerózy, astmatu apod. Výsledky vyšetření mohou být často protichůdné a těžko se interpretují. Prakticky neexistuje absolutně spolehlivý sérologický test pro diagnostiku infekce. Je zejména důležité zvážit kinetiku protilátkové odpovědi. Potřeba 4násobného vzestupu titru do značné míry ztěžuje využití sérologie při ošetřování pacienta s akutními problémy. Pro přímou detekci je možné užít kultivaci na buněčných eukaryotických liniích nebo PCR reakci, která je pravděpodobně vhodnější pro rutinní praxi.

Respiratory tract infection can be caused by any pathogen of the family Chlamydiaceae. Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae was first established as the cause of acute respiratory infection in the mid-1980s. More recently, it has been associated with certain chronic diseases, including atherosclerosis, asthma, etc. The test results are often contradictory and difficult to interpret. There are no wholly satisfactory serological methods for diagnosis of infection. It is important to take into consideration the kinetics of the antibody response. Since the criterion is a 4-fold increase in titer, serology may not be helpful in patient management. Direct detection of C. pneumoniae can be achieved by culture in eukaryotic host cells or by PCR reaction, which is probably more user friendly and more suitable for routine use.

Zprávy EM (SZÚ, Praha) 2009; 18(6): 254–257.

Klíčová slova: *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*, infekce horních a dolních cest dýchacích, PCR, specifické protilátky

Keywords: *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*, upper and lower respiratory tract infections, PCR, specific antibodies

ÚVOD

Přestože je celosvětově věnována maximální pozornost zvláště sexuálně přenosnému zástupci čeledi *Chlamydiaceae* (viz tabulka 1) – druhu *Chlamydia trachomatis*, nelze význam species způsobujících převážně onemocnění dýchacích cest nijak podceňovat. V posledních letech byly chlamydie znovu klasifikovány na základě fylogenetických a genomových analýz a bylo zavedeno (od roku 1999) nové taxonomické členění oddělující rod *Chlamydophila*. O oprávněnosti tohoto kroku se však vedou dosud diskuze a v terénu zatím převládá stará nomenklatura.

Vědci soudí, že odlišení *Chlamydia trachomatis* od *Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae* (CPN) před 125 miliony lety výrazně předešlo vznik rodiny primátů včetně samotného *Homo sapiens* (před cca 0,5 milionem let), čímž získaly mírný nepopíratelný náskok. CPN je velmi častým původcem infekcí horních a dolních cest dýchacích, mesotitid apod. Spolu s *Mycoplasma pneumoniae* a *Legionella pneumophila* je běžným etiologickým agens atypického komunitního zápalu plic (community acqui-

red pneumonia – CAP). S ohledem na malé možnosti postinfekční obrany jsou typická opakovaná onemocnění.

ETIOLOGIE

Ačkoliv byly původně považovány za prvoky a později za viry, jsou chlamydie bakterie. Jsou obligatorními intracelulárními parazity. Růstový cyklus je průměrně 48–72 hodin dlouhý, na jeho konci je cytoplasma buňky vyplněna elementárními tělísky (až 10 000 partikulí), uzavřenými v endozomu. Infekční agens může být uvolněno prasknutím hostitelské buňky (nejčastěji), nebo exocytózou (uplatňuje se u permanentně infikovaných, přežívajících buněk). Všechny lidské patogeny z čeledi *Chlamydiaceae* mohou způsobit zánět plic. Kromě CPN jde o nálezy nepříliš časté (onemocnění novorozenců vyvolané *Chlamydia trachomatis* získané intrapartum od matky). Podíl *Chlamydophila psittaci* na infekcích v ČR je zcela výjimečný (profesionální nákazy u majitelů a zvláště chovatelů ptáků).

CPN byla poprvé izolována ze sliznice spojivkového vaku dítěte z Taiwanu v roce 1965 a v roce 1983 byla potvrzena jako významný patogen respiračního traktu po izolaci z krku studenta Washingtonské university (TWAR – Taiwan Acute Respiratory). Druh je dělen na 1 lidský a 2 zvířecí biovary (napadající koně, žáby a koaly).

Infekce do těla vstupuje faryngální nebo spojivkovou sliznicí. Bakterie pronikají do buňky po kontaktu s receptory vnější membrány a vytvářejí intracytoplazmatické

inkluze. Hostitelská obrana není schopná zajistit ochranu před reinfekcí. Byla zaznamenána zkřížená reakce s některými lidskému tělu vlastními antigeny (např. heat shock protein – HsP).

EPIDEMIOLOGIE

K šíření dochází nejpravděpodobněji kapénkovou infekcí (dosah aerosolu malých částic produkovaných mluvením nebo kašlem je zhruba 1,8 metru) a bezprostředním kontaktem kontaminovaný předmět – ruka – sliznice. Přežívání CPN v aerosolu je optimální při teplotě 15–25 °C a relativní vlhkosti 95 %. Odolnost bakterie vůči vnějšímu prostředí, ale není velká. Přesto umožňuje persistenci infekce schopných organismů na hladkém povrchu cca 30 hodin, na porézním materiálu (papír) cca 12 hodin a lidských rukou pouhých 15 minut. Rychlé hynutí na kožní bariéře je nejspíše způsobeno antimikrobiální aktivitou keratinizovaných epitelů – kyselým pH a lipidovým pláštěm, vůči kterému jsou chlamydie citlivé.

Přibližně 50 % mladých dospělých a 75 % (40–90 %) starších lidí má sérologické známky předchozí infekce CPN, tento fakt výrazně ztěžuje sérologickou diagnostiku akutního onemocnění.

Patogen je nalezen u cca 6–20 % komunitních pneumonií dospělých. Infekce je častější u mužů (60–90 %), což bývá dáváno do souvislosti s kouřením. Primární pneumonie je obvyklejší mezi 7. a 40. rokem věku, naproti tomu reinfekce postihují více staré pacienty.

V některých studiích je prezentována mortalita 4,9 až 9,8 %, která může být ještě zvýšena komplikující chorobou u starších pacientů (interní onemocnění, superinfekce jiným bakteriálním druhem apod.). Zvláště přítomnost původce u pacientů po transplantaci plic v časném pooperačním období (do 30 dnů) byla dávána do souvislosti s časnou mortalitou a zánětlivými komplikacemi v oblasti dolních i horních cest dýchacích.

CPN se rovněž může podílet (opakovaný průkaz přítomnosti bakteriální DNA pomocí PCR) na gingivální hypertrofii u probandů po transplantaci ledvin léčených cyclosporinem A. Po léčbě antibiotiky (azithromycin) došlo ke klinickému zlepšení, ale DNA CPN byla ve tkáni detekovatelná i více jak po jednom roce.

KLINICKÝ OBRAZ

Po inkubační době trávající průměrně 3–4 týdny nastupují příznaky většinou postupně, eventuálně může být zrna-

menán vývoj bifázický. Symptomy bronchitidy nebo pneumonie následují po projevech postižení horních cest dýchacích (rýmě, laryngitidě, faryngitidě, sinusitidě) v průběhu 1–4 týdnů. Většina pacientů s infekcí však nemá žádné, nebo jen zcela mírné příznaky a stává se tak rezervoárem pro ostatní. **V klinickém obraze výrazně domínuje kašel**, může se objevit bolest hlavy (58 %), horečka bývá málokdy (obvykle v prvních dnech).

Typické je přetrvávání obtíží celé týdny po začátku onemocnění, zvláště kašle, slabosti a únavy.

Ojedinele mohou být napadeny i jiné orgány včetně centrálního nervového systému s projevy meningoencefalitidy.

DIAGNOSTIKA

1) Přímá

Provedení přímých testů pro průkaz přítomnosti bakterie (přímá imunofluorescence, kultivace na buněčných liniích, PCR) přináší výhodu přesné lokalizace bakterie a etiologického důkazu s ohledem na probíhající klinický proces. Pro vyšetření je vhodný biologický materiál odebraný z nazofaryngu (výtěr), sputum, bronchoalveolární laváž (BAL), plná krev, biopsie. Skladování a transport do laboratoře je dobré předem dohodnout, stejně jako používání konkrétních odběrových setů a transportních medií.

2) Nepřímá

V rutinní diagnostice infekcí CPN se využívá hlavně sérologických vyšetření. Lze detekovat protilátky proti rodově specifickému antigenu (lipopolysachard LPS) nebo proti druhově specifickým proteinům (MOMP – major outer membrane protein). Sérologie není adekvátním indikátorem chronické infekce a neurčí pravděpodobnou lokalizaci procesu. Vysoká frekvence pozitivit protilátek proti CPN v populaci ztěžuje asociaci s konkrétním onemocněním. K diagnostice se nejčastěji používá mikroimunofluorescenční test (MIF), ELISA, komplement fixační reakce, western blotové testy.

Komplement fixační reakce detekuje pouze protilátky rodové (proti LPS), které jsou však produkovány velmi časně v průběhu primoinfekce.

MIF, který testuje druhově specifické protilátky ve třídách IgG, IgA, IgM odděleně, je považován za nejcitlivější způsob detekce akutní infekce CPN. Využívá elementární tělíska jako antigen druhově specifický.

EIA/ELISA je také často využívána v diagnostice chla-

Tabulka 1: VÝZNAMNÍ ZÁSTUPCI ČELEDI *CHLAMYDIACEAE*

Druh	<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae</i>	<i>Chlamydomphila (Chlamydia) psittaci</i>	<i>Chlamydomphila (Chlamydia) pecorum</i>
přirozený hostitel	člověk	člověk, savci, obojživelníci	ptáci, savci	domácí ptáci a savci
onemocnění	trachom, lymphogranuloma venereum, konjunktivitidy, STI, infekce novorozenců (konjunktivitidy, pneumonie)	lidský biovar – bronchitis, pneumonie, sinusitis, mesotitis	u člověka: ptačí kmeny – pneumonie, horečnatá onemocnění dýchacích cest savčí kmeny – placentitis	nebývá zdrojem onemocnění člověka

mydiových infekcí, jak ve variantě rodově specifické (protilátky proti LPS), tak i druhově specifické (proti MOMP).

Za nejlepší sérologický důkaz akutní infekce je dosud považován čtyřnásobný vzestup IgG nebo IgA protilátek v párových sérech odebraných v odstupu několika týdnů (cca 4). Stejně tak je považován za marker akutní nebo nedávné infekce pozitivní nález IgM.

U primárního infektu jsou IgM produkovány zhruba během 3 týdnů po začátku onemocnění. IgG a IgA se objevují mezi 6. až 8. týdnem.

Reinfekce je naopak provázena pouze nízkými titry IgM, hladiny IgG a IgA u ní stoupají rychle (v průběhu 1–2 týdnů).

Pokles IgM obvykle zaznamenáváme během 2 měsíců a vymizení za 4–6 měsíců. IgG mohou být detekovatelné i déle než 3 roky. Přetrvávání IgA by mělo být také pouze krátkodobé. Na perzistenci protilátkové odpovědi se zřejmě podílejí zejména opakované infekce. Podle některých autorů však může jít o aktivně probíhající chronickou infekci. Rozhodujícím kritériem je zde klinický obraz a jeho vývoj, kinetika hladin protilátek a případně přímý průkaz přítomnosti bakterie.

Pro vyšetření je vhodné sérum získané venepunkcí srážlivé krve. Odstup pro odběr párového vzorku k posouzení vývoje protilátek by měl být cca 4 týdny. Skladování materiálu a transport do laboratoře podléhá běžným pravidlům, je třeba se zejména vyvarovat hemolýzy.

LÉČBA A PREVENCE

Antibiotika používaná k léčbě musí splňovat několik zásadních požadavků – maximální distribuci v místě infekce, dobrý průnik do endozomu infikovaných buněk. Důležitá je také dostatečně dlouhá doba podávání: 2–3 týdny. V současné době volíme mezi doxycyklinem (je kontraindikován u dětí do 8 let), makrolidy nebo fluorochinolony.

Prevence, vzhledem k chybění očkovací látky, spočívá v dodržování základních hygienických návyků a u starší

populace v účinné kompenzaci chronických onemocnění, která zhoršují prognózu akutní infekce (kardiovaskulární postižení, cukrovka apod.).

ZÁVĚR

Zánětlivá onemocnění respiračního traktu způsobená CPN jsou velmi častá. Obvykle probíhají pod obrazem lehkého nachlazení s akcentovaným kašlem. Při přetrvávání obtíží je vhodné zvážit chlamydiovou etiologii a pomocí přímého (preferujeme PCR) a nepřímého (důraz na druhově specifickou protilátkovou odpověď a průkaz vzestupu protilátek v párových sérech) vyšetření stanovit diagnózu v kontextu klinického nálezu. Ostatní chlamydie se na patologii v oblasti podílejí sporadicky nebo zcela výjimečně. Při podezření na psitakózu je kromě sérologie vhodné využít i PCR průkaz ve spolupráci s veterinární službou.

Vztah chlamydiových infekcí k chronickým polyetiologickým onemocněním je neustále předmětem výzkumu a diskuze. Diagnostický závěr není, dle mého soudu, možné učinit pouze na základě průkazu protilátek, zejména, je-li jejich hladina dlouhodobě stacionární.

LITERATURA

- [1] Bednář M, et al. Lékařská mikrobiologie. Marvil 1996. str. 325–333.
- [2] Cinotti R, et al. Cough syncope cause by a possible *Chlamydia pneumoniae* pneumonia. *Rev. Med. Interne*. 2009 Jul 6.
- [3] Dowell SF, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays. *Clin Inf Dis* 2001; 33: 492–503.
- [4] Falsey AR, Walsh EE. Transmission of *Chlamydia pneumoniae*. *The Journal of Inf. Dis*. 1993; 168: 439–6.
- [5] Votava M, et al. Lékařská mikrobiologie speciální. Neptun 2003. str. 173–177.

Hana Zákoucká
Státní zdravotní ústav
Národní referenční laboratoř pro chlamydie
Praha